

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

БЕЛЯЕВА Л.Е., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ПАВЛЮКЕВИЧ А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛАДИК Ю.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №4. – С. 22-29.

THE GENDER-RELATED PECULIARITIES OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS ACTIVITY IN THE PRENATALLY STRESSED RATS' CORONARY ARTERIES

BELYAEVA L.Eu., LIGETSKAYA I.V., PAULIUKEVICH A.N., LAZUKO S.S., LADIK Yu.S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(4):22-29.

Резюме.

Цель – выяснить роль АТФ-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} -каналов) в регуляции тонуса коронарных артерий 5-месячных самцов и самок, родившихся от крыс, подвергнутых хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности.

Материал и методы. Первобеременные 4-месячные беспородные крысы ($n=16$) массой 220-240 г были распределены по группам «Контроль» и «Стресс». Крыс группы «Стресс» со 2-го по 16-й дни беременности неоднократно подвергали хроническому непредсказуемому стрессу (лишению пищи в течение суток, 20-минутной иммобилизации в воде и контакту с экскрементами кошек в течение суток, причем эти воздействия повторялись в различной последовательности через разные промежутки времени). После рождения потомство содержали в стандартных условиях вивария, а при достижении этими крысами 5-месячного возраста их наркотизировали нембуталом (60 мг/кг, внутривенно), и на препарате сердца ($n=49$), изолированного по Лангендорфу, перфузируемого раствором Кребса-Хензеля в условиях постоянной объемной скорости коронарного потока (ОСКП) 6, 8 и 10 мл/мин и сокращающегося в изотоническом режиме, изучали коронарное перфузионное давление (КПД). При ОСКП, составлявшей 10 мл/мин, в перфузионный раствор вводили блокатор K_{ATP} -каналов глибенкламид («Sigma», USA) в концентрации 10 мкмоль/л. О характере активности K_{ATP} -каналов судили по проценту прироста КПД после введения глибенкламида.

Результаты. В изолированных сердцах самок, перенесших пренатальный стресс, при ОСКП 10 мл/мин КПД было на 25,3% меньше, чем давление, зарегистрированное в сердцах потомства контрольных крыс аналогичного пола, в то время как у пренатально стрессированных самцов КПД при всех уровнях ОСКП не отличалось от такового в сердцах контрольного потомства. Прирост КПД после введения в перфузионный раствор глибенкламида в сердцах пренатально стрессированных самок был практически в 2 раза больше такового в сердцах контрольного потомства-самок ($p=0,007$), а в сердцах пренатально стрессированных самцов, напротив, на 26,3% меньше, чем в сердцах потомства-самцов, родившихся у контрольных крыс ($p=0,024$).

Заключение. Впервые показано, что воздействие хронического непредсказуемого стресса на беременных крыс приводит к усилению активности K_{ATP} -каналов в клетках коронарных артерий их 5-месячного потомства-самок и к ослаблению таковой – у потомства-самцов.

Ключевые слова: пренатальный стресс, тонус коронарных артерий, K_{ATP} -каналы.

Abstract.

Objectives. To investigate the role of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} -channels) in the coronary arteries tone regulation in 5-months-old male and female rats whose mothers were exposed to chronic unpredictable stress during their pregnancy.

Material and methods. Primigravida mongrel 4-months-old rats weighing 220-240 g (n=16) were divided into the «Control» and «Stress» groups. Rats from the «Stress» group were exposed to chronic unpredictable stress (one-day fasting, twenty-minute immobilization in water and one-day contact with cats' excrements) repeatedly from the 2nd to the 16th pregnancy days at different intervals. After birth, rats' offspring were kept in standard vivarium conditions and at the age of 5 months they were anesthetized with nembutal (60 mg/kg, i.p.). On the isolated by Langendorff method isototonically contracted heart (n=49) perfused with Krebs-Henseleight solution at the coronary flow velocity (CFV) of 6, 8 and 10 ml/min coronary perfusion pressure (CPP) was registered. When CFV was 10 ml/min glibenclamide («Sigma», USA), Pot_{ATP}-channels blocker, was infused into the perfusion solution (10 micromol/l). The percentage of the CPP increment after glibenclamide infusion indicated the activity of K_{ATP}-channels in the coronary arteries.

Results. In isolated hearts from prenatally stressed female rats the CPP at CFV of 10 ml/min was by 25.3% lower than that in isolated hearts from the control female rats' offspring, whereas the CPP in isolated hearts from prenatally stressed males did not differ from the control values. The CPP increment after glibenclamide infusion into the perfusion solution in isolated hearts from prenatally stressed female rats was approximately 2 times higher than that in the hearts of control female offspring (p=0.007). In contrast to these results, the glibenclamide-induced CPP increment in isolated hearts from prenatally stressed male rats was by 26.3% lower compared with control male offspring (p=0.024).

Conclusions. It has been shown for the first time that the impact of chronic unpredictable stress on pregnant rats produces an enhancement of K_{ATP}-channels activity in the coronary arteries cells of their 5-months-old female offspring and the reduction of their activity in the coronary arteries of male offspring.

Key words: prenatal stress, coronary arteries tone, K_{ATP}-channels.

Развитие организма в пренатальном периоде в оптимальных условиях обеспечивает нормальный морфогенез сердечно-сосудистой системы в целом и сердца – в частности. Показано, что воздействие на организм беременных различных неблагоприятных факторов (гипоксии, дефицита или, напротив, избытка различных макро- и микронутриентов, вводимых извне глюкокортикостероидов, этанола, ксенобиотиков и др.) приводит к появлению в миокарде потомства микроструктурных нарушений и к изменению метаболизма кардиомиоцитов [1-4], что является морфологическим субстратом для нарушения сократительной функции сердца с последующим ограничением приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы плода при рождении и формированием «уязвимого фенотипа» этой системы в различные периоды жизни таких организмов. В отличие от интереса к сократительной функции миокарда, изучению тонуса коронарных сосудов организмов, родившихся от матерей, беременность у которых развивалась в неблагоприятных условиях [5], уделяется меньше внимания. Известно, что тонус кровеносных сосудов сердца определяется качественными и количественными характеристиками его структурного и функционального компонентов [6], причем последний во многом зависит от баланса между образованием и действием вазодилататоров и вазоконстрикторов.

В регуляции функционального компонента тонуса сосудов сердца, помимо нейрогенных влияний и вазоактивных веществ, также участвуют различные ионные каналы. АТФ-чувствительные калиевые каналы (КАТФ-каналы) были обнаружены не только в кардиомиоцитах, но и в коронарных артериях, в т.ч. в гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах [7]. К_{АТФ}-каналы – гетерооктамеры, содержащие в своем составе 4 субъединицы выпрямительного тока семейства KIR6.X, которые соединены с 4 регуляторными субъединицами, одновременно являющимися рецепторами для сульфанилмочевины (SUR2) [8]. АТФ-чувствительные калиевые каналы в клетках мелких коронарных артерий играют важную роль в поддержании базального тонуса этих сосудов, обеспечении ауторегуляции коронарного кровотока и, особенно, – в процессе адаптации коронарного кровотока к возросшим метаболическим потребностям миокарда при физической нагрузке. Так, при истощении внутриклеточных запасов АТФ увеличивается содержание АДФ и АМФ, которые посредством активации различных протеинкиназ активируют эти каналы, вызывая открытие пор KIR6.X и гиперполяризацию мембраны сосудистых гладкомышечных клеток с последующим снижением тонуса коронарных артерий и усилением кровотока в миокарде [8, 9]. Этот приспособительный механизм необходим для предотвращения возможных эпизо-

дов ишемии миокарда при физической нагрузке [9]. Имеются отдельные сведения о нарушении функционирования некоторых ионных каналов в кровеносных сосудах потомства, перенесшего пренатальный стресс. Так, описано снижение активности калиевых каналов высокой проводимости, активируемых кальцием (ВКСа), в мезентериальных артериях потомства крыс, матери которых во время беременности получали пищу с повышенным содержанием в ней сахарозы [10]. Внутритробная гипоксия, которой подвергались ягнята, способствовала нарушению активности потенциалзависимых калиевых каналов (K_v) в клетках, полученных из легочной артерии новорожденных ягнят [11]. Особенности функционирования K_{ATP} -каналов в сосудах сердца организмов, перенесших пренатальный стресс, неизвестны.

Цель работы – выяснить роль АТФ-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} -каналов) в регуляции тонуса коронарных артерий 5-месячных самцов и самок, родившихся от крыс, подвергнутых хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности.

Материал и методы

Эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном обращении с животными (1986). Для получения потомства были отобраны по 16 4-месячных не размножавшихся ранее самок и самцов беспородных крыс массой 220-240 г, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион. Самцов и самок высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, из самок методом случайного выбора сформировали равночисленные группы «Контроль» и «Стресс». Крыс группы «Стресс» во 2-й, 9-й и 16-й дни лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде. В 4-й и 11-й дни воспроизводили иммобилизационный стресс, фиксируя животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20 минут. В 6-й и 13-й дни имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами кошек в течение одних суток).

После рождения потомство содержали в стандартных условиях вивария, а при достиже-

нии этими крысами 5-месячного возраста ($n=49$) их наркотизировали нембуталом (60 мг/кг, внутривенно), вскрывали брюшную полость, пересекали диафрагму и делали 2 вертикальных разреза грудной клетки по реберным углам. Отбросив переднюю стенку грудной клетки, пинцетом захватывали сосудистый пучок сердца и одновременно пересекали его. Извлеченное сердце быстро помещали в чашку Петри с изотоническим раствором, охлажденным до температуры 0°C . Затем аорту извлеченного сердца фиксировали на канюле, соединенной с системой для перфузии изолированного сердца. Сердце помещали в термостатируемую камеру (37°C) системы для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИИ-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ). Изолированное по методу Лангендорфа сердце, сокращающееся в изотоническом режиме, перфузировали раствором Кребса-Хензеля стандартного состава, азрированного карбогеном, при объемной скорости коронарного потока (ОСКП), составлявшей 6, 8, и 10 мл/мин, и при каждом уровне коронарного потока регистрировали коронарное перфузионное давление (КПД) с помощью программы ACAD (HSE-НА, ФРГ). При ОСКП, составлявшей 10 мл/мин, в перфузионный раствор вводили блокатор K_{ATP} -каналов гlibенкламид («Sigma», USA) в концентрации 10 мкмоль/л. После повышения коронарного перфузионного давления и выхода его на «плато» рассчитывали процент прироста КПД от его исходного значения при этом же уровне ОСКП и по степени прироста косвенно судили о функциональной активности K_{ATP} -каналов коронарных сосудов.

Полученные цифровые результаты в группах «Потомство-контроль» и «Потомство-стресс» представляли в виде Ме (15%; 85%) и обрабатывали статистически с помощью программы «Статистика 10.0», сравнивая их с использованием U-критерия Манна-Уитни и принимая критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез равным 0,05.

Результаты

Ступенчатое увеличение объемной скорости коронарного потока сопровождалось закономерным увеличением коронарного перфузионного давления при перфузии сердец крыс групп «Потомство-контроль» и «Потомство-стресс» (табл. 1). Однако в сердцах пренатально стресси-

рованных самок при ОСКП, составлявшей 10 мл/мин, КПД было статистически значимо, на 25,3% меньше, чем давление, зарегистрированное в сердцах крыс группы «Потомство-контроль» аналогичного пола.

Введение глибенкламида в перфузионный раствор сопровождалось увеличением КПД (табл. 1), однако степень его прироста в различных группах различалась как в абсолютных значениях, так и в процентном выражении. Так, процент прироста КПД после блокады АТФ-чувствительных калиевых каналов глибенкламидом в сердцах пренатально стрессированных самок был практически в 2 раза больше такового в сердцах самок группы «Потомство-контроль» ($p=0,007$, табл. 2). Введение глибенкламида в раствор при перфузии сердец пренатально стрессированных самцов

вызывало, напротив, гораздо меньший прирост КПД, по сравнению с таковым, зарегистрированным в изолированных сердцах самцов группы «Потомство-контроль» ($p=0,024$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что активность АТФ-чувствительных калиевых каналов коронарных сосудов у 5-месячных пренатально стрессированных крыс имеет половые особенности: повышается у самок и снижается – у самцов.

Обсуждение

Статистически значимое уменьшение КПД при ОСКП, составлявшей 10 мл/мин, зарегистрированное в сердцах пренатально стрессированных самок, свидетельствует о возможном осла-

Таблица 1 – Динамика изменения КПД в изолированных сердцах крыс при ступенчатом увеличении ОСКП и при введении глибенкламида в перфузионный раствор

ОСКП, мл/мин	КПД, мм рт. ст.			
	Самки		Самцы	
	Группы		Группы	
	«Потомство-контроль», n=12	«Потомство-стресс», n=12	«Потомство-контроль», n=14	«Потомство-стресс», n=11
6	32,55 (23,60; 47,30)	27,30 (24,80; 34,30)	29,85 (24,30; 48,80)	31,50 (17,60; 53,00)
8	64,75 (32,50; 87,80)	52,35 (40,30; 78,20)	59,25 (50,70; 74,30)	60,90 (26,10; 87,30)
10	100,45 (80,70; 110,40)	75,00* (63,90; 105,60)	84,05 (69,90; 97,80)	80,60 (28,40; 110,30)
10+глибенкламид	137,75 (100,80; 149,50)	130,15 (118,60; 149,50)	122,45 (111,50; 144,40)	116,90 (60,00; 134,30)

Примечание: * $p<0,05$ – сравнение с КПД в сердцах крыс группы «Потомство-контроль» соответствующего пола при аналогичном уровне ОСКП.

Таблица 2 – Прирост КПД в изолированных сердцах крыс при введении глибенкламида в перфузионный раствор при ОСКП, составляющей 10 мл/мин

Показатели	Группы крыс			
	Самки		Самцы	
	Группы		Группы	
	«Потомство-контроль», n=12	«Потомство-стресс», n=12	«Потомство-контроль», n=14	«Потомство-стресс», n=11
Прирост КПД на глибенкламид, мм рт. ст.	37,75 (30,20; 51,00)	50,75* (42,90; 62,00)	37,85 (33,50; 48,80)	27,90* (20,20; 36,20)
Прирост КПД на глибенкламид, %	35,89 (29,34; 53,28)	71,13* (46,31; 92,12)	42,94 (33,18; 60,54)	31,97* (21,48; 47,32)

Примечание: * $p<0,05$ – сравнение с показателями в сердцах крыс группы «Потомство-контроль» соответствующего пола.

блении базального тонуса сосудов сердца. Это означает, что развитие беременности в условиях аллостатической нагрузки оставляет «следы», в том числе в виде нарушений тонуса сосудов сердца у половозрелого, 5-месячного, потомства-самок. Тот факт, что в сердцах 5-месячных самцов, родившихся от матерей, беременность у которых развивалась в неблагоприятных условиях, базальный тонус коронарных сосудов не был снижен, в отличие от пренатально стрессированных самок, отчасти можно объяснить более высокой в организме самок концентрацией эстрогенов, которые вызывали активацию эндотелиоцитарной NO-синтазы (eNOS) с последующим повышением продукции оксида азота в эндотелиоцитах сосудов сердца [12]. Однако не последняя роль в механизмах ослабления тонуса сосудов сердца у пренатально стрессированных самок может принадлежать и повышенной активности K_{ATP} -каналов. Последний факт подтверждается более высокой степенью повышения КПД в ответ на глибенкламид, вводимый в раствор при перфузии таких сердец. Более того, как активность, так и экспрессия АТФ-чувствительных калиевых каналов в сердце повышаются при воздействии эстрогенов [13, 14].

Ранее, при перфузии сокращающихся в изометрическом режиме сердец, выделенных из организмов 3-месячных пренатально стрессированных крыс, нами было установлено, что, во-первых, у самцов, но не у самок коронарное перфузионное давление при ступенчатом повышении объемной скорости коронарного потока было ниже, чем в сердцах контрольного потомства, что свидетельствует о снижении базального тонуса сосудов сердца пренатально стрессированных самцов; во-вторых, введение селективного ингибитора индуцибельной NO-синтазы S-метилизотиомочевин при перфузии таких сердец сопровождалось значительно большим приростом коронарного перфузионного давления, чем в сердцах самцов-потомства контрольных крыс, что означает повышение образования оксида азота индуцибельной NO-синтазой в коронарных сосудах такого потомства; в-третьих, степень повышения коронарного перфузионного давления в сердцах, выделенных из организмов 3-месячных пренатально стрессированных самок в ответ на введение в перфузионный раствор не-селективного ингибитора NO-синтазы L-NAME была существенно ниже, чем в сердцах потомства контрольных крыс аналогичного пола и возраста,

что косвенно указывает на «скрытый» дефицит оксида азота, образуемого эндотелиоцитарной NO-синтазой (eNOS) в коронарных сосудах 3-месячных самок, перенесших пренатальный стресс [15]. В контексте сказанного, повышение активности K_{ATP} -каналов у 5-месячных самок, родившихся от матерей, беременность у которых развивалась в неблагоприятных условиях, является, по-видимому, защитным механизмом, позволяющим противостоять возможной вазоконстрикции, обусловленной, в частности, недостаточным образованием и/или действием оксида азота, продуцируемого eNOS.

У 5-месячных самцов, матери которых подвергались хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности, активность K_{ATP} -каналов снижалась, о чем свидетельствует более низкий процент прироста КПД в ответ на глибенкламид. Такую недостаточную активность этих ионных каналов у самцов можно объяснить развитием окислительного стресса, что косвенно подтверждается обнаруженным ранее фактом увеличения интенсивности максимальной вспышки хемилюминисценции сыворотки крови пренатально стрессированных самцов [16]. Высокие концентрации активных форм кислорода (АФК) нарушают как экспрессию, так и активность K_{ATP} -каналов. Во-первых, под влиянием АФК может происходить уменьшение образования различных микро-РНК с последующим снижением экспрессии SUR2B [17]. Во-вторых, АФК могут вызвать окисление SH-групп в составе цистеина, находящегося в 176-м положении аминокислотной последовательности субъединицы KIR6.1 в составе K_{ATP} -каналов с последующим уменьшением их функциональной активности [18]. Результаты выполненного нами исследования не дают ответа на вопрос о том, когда именно, в какой период жизни самцов, перенесших пренатальный стресс, впервые произошло снижение функциональной активности этих каналов. Нельзя исключить и того, что эпигенетические механизмы, инициированные в период внутриутробного развития этих самцов, привели к нарушению экспрессии субъединиц K_{ATP} -каналов в самые ранние периоды онтогенеза с развитием «каналопатии», индуцированной пренатальным стрессом. Однако последствия этой «каналопатии» очевидны: поскольку с возрастом у организмов-самцов вероятность развития коронар-оконстрикторных реакций возрастает, что отчасти связано со снижением активности K_{ATP} -каналов

[19], пренатальный стресс способен усугубить нарушенную активность этих каналов в коронарных артериях с повышением риска развития у организмов, перенесших пренатальный стресс, эпизодов ишемии миокарда во время взрослой жизни и при старении.

Заключение

Впервые показано, что воздействие хронического непредсказуемого стресса на беременных крыс приводит к усилению активности K_{ATP} -каналов в клетках коронарных артерий их 5-месячного потомства-самок и к ослаблению таковой – у потомства-самцов.

Коллектив авторов выражает благодарность анонимным рецензентам за внимательное прочтение работы и сделанные замечания.

The authors express their gratitude to the anonymous reviewers for their careful perusal of this paper and the remarks made.

Литература

1. A transcriptomic model of postnatal cardiac effects of prenatal maternal cortisol excess in sheep / A. Antolic [et al.] // Front. Physiol. – 2019 Jul. – Vol. 10. – P. 816.
2. Prenatal alcohol exposure causes adverse cardiac extracellular matrix changes and dysfunction in neonatal mice / V. K. Ninh [et al.] // Cardiovasc. Toxicol. – 2019 Oct. – Vol. 19, N 5. – P. 389–400.
3. Preconception exposure to fine particulate matter leads to cardiac dysfunction in adult male offspring / V. Tanwar [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2018 Dec. – Vol. 7, N 24. – P. e010797.
4. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats / L. Chen [et al.] // J. Appl. Physiol. (1985). – 2018 Apr. – Vol. 124, N 4. – P. 821–830.
5. Oxidative damage and nitric oxide synthase induction by surgical uteroplacental circulation restriction in the rabbit fetal heart / H. Figueroa [et al.] // Prenat. Diagn. – 2017 May. – Vol. 37, N 5. – P. 453–459.
6. Feigl, E. O. Coronary physiology / E. O. Feigl // Physiol. Rev. – 1983 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 1–205.
7. Dart, C. Adenosine-activated potassium current in smooth

- muscle cells isolated from the pig coronary artery / C. Dart, N. B. Standen // J. Physiol. – 1993 Nov. – Vol. 471. – P. 767–786.
8. Jackson, W. F. Potassium channels in regulation of vascular smooth muscle contraction and growth / W. F. Jackson // Adv. Pharmacol. – 2017. – Vol. 78. – P. 89–144.
9. Quayle, J. M. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle / J. M. Quayle, M. T. Nelson, N. B. Standen // Physiol. Rev. – 1997 oct. – Vol. 77, N 4. – P. 1165–1232.
10. Maternal high-sucrose diets altered vascular large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels via reactive oxygen species in offspring rats / X. Feng [et al.] // Biol. Reprod. – 2017 May. – Vol. 96, N 5. – P. 1085–1095.
11. Impaired voltage gated potassium channel responses in a fetal lamb model of persistent pulmonary hypertension of the newborn / G. G. Konduri [et al.] // Pediatr. Res. – 2009 Sep. – Vol. 66, N 3. – P. 289–294.
12. Yang, S. Estrogen increases eNOS and NOx release in human coronary artery endothelium / S. Yang, L. Bae, L. Zhang // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000 Aug. – Vol. 36, N 2. – P. 242–247.
13. Lee, T. M. Differential role of $K(ATP)$ channels activated by conjugated estrogens in the regulation of myocardial and coronary protective effects / T. M. Lee, T. F. Chou, C. H. Tsai // Circulation. – 2003 Jan. – Vol. 107, N 1. – P. 49–54.
14. 17Beta-estradiol regulates expression of $K(ATP)$ channels in heart-derived H9c2 cells / H. J. Ranki [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002 Jul. – Vol. 40, N 2. – P. 367–374.
15. Влияние пренатального стресса на активность индуцибельной NO-синтазы в сердцах крыс-самцов / Л. Е. Беляева [и др.] // Новости мед.-биол. наук. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 126–130.
16. Беляева, Л. Е. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови половозрелого потомства крыс, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях / Л. Е. Беляева, А. Н. Федченко, В. А. Куликов // Кислород и свободные радикалы [Электронный ресурс] : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. / отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 12–14.
17. The SUR2B subunit of rat vascular $KATP$ channel is targeted by miR-9a-3p induced by prolonged exposure to methylglyoxal / S. S. Li [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2015 Jan. – Vol. 308, N 2. – P. C139–C145.
18. Molecular basis and structural insight of vascular $K(ATP)$ channel gating by S-glutathionylation / Y. Yang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011 Mar. – Vol. 286, N 11. – P. 9298–9307.
19. Cardiovascular $KATP$ channels and advanced aging / H.-Q. Yang [et al.] // Pathobiol. Aging Age Relat. Dis. – 2016 Oct. – Vol. 6. – P. 32517.

Поступила 25.02.2020 г.

Принята в печать 10.08.2020 г.

References

1. Antolic A, Richards EM, Wood CE, Keller-Wood M. A transcriptomic model of postnatal cardiac effects of prenatal maternal cortisol excess in sheep. Front Physiol. 2019 Jul;10:816. doi: 10.3389/fphys.2019.00816
2. Ninh VK, Hajj ECE, Mouton AJ, Gardner JD. Prenatal

- alcohol exposure causes adverse cardiac extracellular matrix changes and dysfunction in neonatal mice. Cardiovasc Toxicol. 2019 Oct;19(5):389-400. doi: 10.1007/s12012-018-09503-8.
3. Tanwar V, Adelstein JM, Grimmer JA, Youtz DJ, Katapadi A, Sugar BP, et al. Preconception exposure to fine particulate matter leads to cardiac dysfunction in adult male offspring.

- J Am Heart Assoc. 2018 Dec;7(24):e010797. doi: 10.1161/JAHA.118.010797
4. Chen L, Zadi ZH, Zhang J, Scharf SM, Pae E-K. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Apr 1;124(4):821-830. doi: 10.1152/jappphysiol.01066.2016
5. Figueroa H, Alvarado C, Cifuentes J, Lozano M, Rocco J, Cabezas C, et al. Oxidative damage and nitric oxide synthase induction by surgical uteroplacental circulation restriction in the rabbit fetal heart. *Prenat Diagn*. 2017 May;37(5):453-459. doi: 10.1002/pd.5031
6. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev*. 1983 Jan;63(1):1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1
7. Dart C, Standen NB. Adenosine-activated potassium current in smooth muscle cells isolated from the pig coronary artery. *J Physiol*. 1993 Nov;471:767-86. doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019927
8. Jackson WF. Potassium channels in regulation of vascular smooth muscle contraction and growth. *Adv Pharmacol*. 2017;78:89-144. doi: 10.1016/bs.apha.2016.07.001
9. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*. 1997 Oct;77(4):1165-232. doi: 10.1152/physrev.1997.77.4.1165
10. Feng X, Zhou X, Zhang W, Li X, He A, Liu B, et al. Maternal high-sucrose diets altered vascular large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels via reactive oxygen species in offspring rats. *Biol Reprod*. 2017 May;96(5):1085-1095. doi: 10.1093/biolre/iox031
11. Konduri GG, Bakhtashvili I, Eis A, Gauthier KM. Impaired voltage gated potassium channel responses in a fetal lamb model of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):289-94. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181b1bc89
12. Yang S, Bae L, Zhang L. Estrogen increases eNOS and NOx release in human coronary artery endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Aug;36(2):242-7. doi: 10.1097/00005344-200008000-00015
13. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Differential role of K(ATP) channels activated by conjugated estrogens in the regulation of myocardial and coronary protective effects. *Circulation*. 2003 Jan;107(1):49-54. doi: 10.1161/01.cir.0000043243.49875.2e
14. Ranki HJ, Budas GR, Crawford RM, Davies AM, Jovanović A. 17Beta-estradiol regulates expression of K(ATP) channels in heart-derived H9c2 cells. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul;40(2):367-74. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01947-2
15. Belyayeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV. The effect of prenatal stress on the activity of inducible NO synthase in the hearts of male rats. *Novosti Med-Biol Nauk*. 2017;16(1):126-30. (In Russ.)
16. Belyayeva LE, Fedchenko AN, Kulikov VA. The intensity of lipid peroxidation processes in the blood serum of sexually mature offspring of rats, the pregnancy of which took place in adverse conditions. V: Zinchuk VV, red. Kislorod i svobodnye radikaly [Elektronnyi resurs]: sb materialov Mezhdunar nauch-prakt konf. Grodno, RB: GrGMU; 2016. 1 elektron opt disk (CD-ROM). P. 12-4. (In Russ.)
17. Li S-S, Wu Y, Jin X, Jiang C. The SUR2B subunit of rat vascular KATP channel is targeted by miR-9a-3p induced by prolonged exposure to methylglyoxal. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015 Jan;308(2):C139-45. doi: 10.1152/ajpcell.00311.2014
18. Yang Y, Shi W, Chen X, Cui N, Konduru AS, Shi Y, et al. Molecular basis and structural insight of vascular K(ATP) channel gating by S-glutathionylation. *J Biol Chem*. 2011 Mar;286(11):9298-307. doi: 10.1074/jbc.M110.195123
19. Yang H-Q, Subbotina E, Ramasamy R, Coetzee WA. Cardiovascular KATP channels and advanced aging. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2016 Oct;6:32517. doi: 10.3402/pba.v6.32517

Submitted 25.02.2020

Accepted 10.08.2020

Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – доцент, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Лигецкая И.В. – магистр биологических наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Павлюкевич А.Н. – магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Лазуко С.С. – доцент, кандидат биологических наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Ладик Ю.С. – студентка 5 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Belyaeva L.Eu. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Ligetskaya I.V. – Master of Biological Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Pauliukevich A.N. – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ladik Yu.S. – the fifth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila Eu. Belyaeva.